Aus der I. Chirurgischen Klinik der Universität Wien
Vorstand: Professor Dr. P. Fuchsig

Das toxische Adenom der Schilddrüse

- Ein Bericht über 100 operierte Fälle -

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Bärbel Köppl
aus Eger

1968

9748

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547604_0040

Aus der I. Chirurgischen Klinik der Universität Wien
Vorstand: Professor Dr. P. Fuchsig

Das toxische Adenom der Schilddrüse

- Ein Bericht über 100 operierte Fälle -

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Bärbel Köppl
aus Eger

1968

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. W. Graumann

1. Berichterstatter: Professor Dr. P. Fuchsig
2. Berichterstatter: Professor Dr. W. Dick

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG · Tübingen

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	
Kurze historische Zusammenfassung	2
Begriffsdefinition und Radiojoduntersuchung	3
Pathogenese	7
Eigenes Krankengut	
Altersverteilung	10
Geschlechtsverteilung	12
Vorgeschichte	12
Subjektive Beschwerden	13
Pathologisch, anatomische Befunde	16
Grundumsatz	19
Kreislauf	21
Hämatologische Befunde	23
Blutgruppenverteilung	24
Therapie	25
Komplikationen	29
Operationsvorbereitung	30
Zusammenfassung	33
Literaturverzeichnis	35

EINLEITUNG

Kurze historische Zusammenfassung

Den ersten Versuch, die verschiedenen Formen der Hyperthyreose differentialdiagnostisch zu trennen, unternahm Plummer (56), (55) 1913 und stellte damit unter Einführung des Begriffs "toxic adenoma", die nur von einem Knoten ausgehende Hyperthyreose, der diffusen Hyperthyreose gegenüber. Seine Einteilung fußte vor allem auf einer Unterscheidung der klinischen Symptome. Unter 57,2 % Adenomen in nicht hyperplastischen Schilddrüsen, beschreibt er 23,3 % toxische Fälle. Boothby (4) gab 1921 eine klare Darstellung der Symptome des "thyrotoxic adenoma", doch konnte sich die Diagnose damals, ohne Möglichkeit einer radiologischen Diagnostik, nur auf die Klinik stützen. Breitner (6) betonte 1927 ebenfalls die Wichtigkeit der funktionellen Diagnostik. Auf der 2. internationalen Kropfkonferenz 1933 in Bern stellten Josslin de Jong (39) und Holst (28) folgende Kriterien für das toxische Adenom zusammen:

Wenn es sich:

1. Bei klinisch nachgewiesener Hyperthyreose um isolierte Knoten handelt,
2. das eigentliche Schilddrüsenparenchym nicht krankhaft verändert ist, so daß
3. nach Enucleation des Adenoms die thyreotoxischen Erscheinungen rasch und dauernd verschwinden.

Unter Beachtung dieser Kriterien fand Josslin de Jong (39) bei 11 %, Breitner (5) bei 17 % aller Thyreotoxikosen als Ursache ein toxisches Adenom.

Erst nach Einführung des Radiojods in die Schilddrüsendiagnostik konnten Cope, Rawson und Mac Arthur (9) 1947 die bis heute gültige Definition des toxischen Adenoms geben. Sie fanden, daß beim toxischen Solitäradenom, das Adenom, als eine gutartige, noch physiologischen Gesetzen gehorchende Zellwucherung, der einzige Schilddrüsenanteil ist, der J^{131} absorbiert und daß es somit auch die einzige Hormonproduktionsstätte ist. Auch zeigten diese Autoren, daß das autonome toxische Adenom die TSH-Produktion des Hypophysenvorderlappens vollständig hemmen kann und daß das übrige Schilddrüsengewebe, im Radiojodtest inaktiv, aber nicht geschädigt ist, da es durch TSH wieder aktiviert werden kann.

Begriffsdefinition und Radiojoduntersuchung

Als "toxisches Adenom" wird bezeichnet:

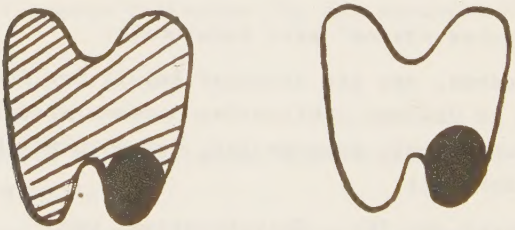
Ein Adenom, das als einziger Anteil der Schilddrüse im Übermaß Schilddrüsenhormone produziert und funktionell autonom ist. Der Autonomiebeweis erfolgt:

a) durch den TSH - Belastungstest und
b) durch den Suppressionstest.

Ad a) Durch TSH-Gaben kann das funktionell ruhende, ansonst aber gesunde Schilddrüsenparenchym wieder aktiviert werden (Horst, Schneider, Thiemann (35), Horst (32)).

Vor Nach TSH

Ad b) Während das normale Schilddrüsengewebe durch Zufuhr von Trijodthyronin soweit gehemmt werden kann, dass im Scan die Radiojodaufnahme unterbleibt, kann eine Hemmung des toxischen Adenoms nicht erreicht werden (Horst (30), (29), (31), (32), Horst, Schneider, Thiemann (35)).



Vor Nach T_3

Darüber hinaus kann je nach dem Erscheinungsbild im Thyreogramm und dem Ausfall des Radiojodstoffwechsels zwischen

einem

1. kompensierten (Horst) oder heissen (Fellinger, Höfer) Adenom und
2. dekompensierten (Horst) oder toxischen (Fellinger, Höfer) Adenom

unterschieden werden.

Das kompensierte Adenom hat klinisch eine oft nicht sehr ausgeprägte hyperthyreote Symptomatik. Das im Thyreogramm noch dargestellte übrige Schilddrüsenparenchym kann durch Trijodthyroninzufuhr gehemmt werden, wodurch das Adenom noch deutlicher hervortritt. Demgegenüber hat das dekompensierte Adenom meist eine ausgeprägte hyperthyreote Stoffwechsellage. Der Palpable Knoten in der Schilddrüse zeigt im Thyreogramm als einzige Stelle eine stark erhöhte Radiojodaufnahme. Das übrige Schilddrüsenparenchym lässt sich erst nach TSH-Stimulierung im Thyreogramm zur Darstellung bringen.
Bay (2), Fellinger, Höfer, Eggert, Vetter (15), Horst, Petersen, Thiemann, Zukschwerdt (34), Horst, Schneider, Thiemann (35), Klein (42), Meadows (45), Perlmutter, Slater (51), Sheline, Kenneth, McCormack (58), Zukschwerdt, Bay, Horst (65).

Durch Enucleation des Adenoms wird völlige Heilung der Hyperthyreose und Wiederaufnahme der Hormonproduktion durch das verbleibende Schilddrüsenparenchym, das wieder Radiojodaufnahme zeigt, erreicht.
Breitner (6), Fassbender (12), Fellinger, Höfer, Vetter (16), Fuchsig, Höfer (17), Holst (28), Horst, Schneider, Thiemann (35), Jackson (37), Josslin de Jong (39), Gneiting (19), Keminger (40), Klein (44), Meadows (45), Molnar, Childs,

Woolner (48), Parsons (50), Plummer (53), Wegelin (61), Zukschwerdt, Bay, Horst (65).

Für die Diagnose des toxischen Adenoms kommen demnach folgende Untersuchungen in Frage:

1. Radiojod-Zweiphasenstudium nach Horst:

   Bestimmung der Radiojodaufnahme durch die Schilddrüse nach 2 und 48 Stunden, womit die Jodid- und Hormonphase erfasst wird. Beide sind deutlich erhöht. Es besteht jedoch kein Unterschied zwischen einer Hyperthyreose mit diffuser Struma oder sekundär basedowifizierter Struma und toxischem Adenom. Eine Differenzierung ist erst durch das

2. Lokalisationsstudium mit Radiojod (Scan, Thyreogramm)

   möglich. Zur weiteren Differenzierung und Erhärtung der Diagnose: "toxisches Adenom" wird

3. das Regulationsstudium in Verbindung mit der Scintigraphie ausgeführt. Es umfasst den

   a) TSH-Belastungstest und
   b) Trijodthyronin-Suppressionstest.

4. Serumgesamtaktivität: Dieser Test gibt die Hormonjodphase wieder und ist somit ein wichtiger Hinweis auf die Schwere der Hyperthyreose. Die Bestimmung erfolgt 48 Stunden nach der Radiojodgabe. Beim toxischen Adenom findet man deutlich erhöhte Werte.

Bei Kombination von Lokalisations- mit dem Regulationsstudium zusammen mit der Hormonjodanalyse wird eine sehr hohe diagnostische Treffsicherheit beim toxischen Adenom angegeben. Bay (3), Fellinger, Höfer, Eggert, Vetter (14), Horst (30), Klein (43) geben eine Treffsicherheit bis zu 99 % an.

Pathogenese

Die Frage der Pathogenese des toxischen Adenoms wurde bisher von mehreren Autoren angeschnitten, doch konnte noch keine endgültige Definition gefunden werden. Bansi (1) und Grab (22) sprechen von autochthon thyreogenen Adenombildungen, die durch lokalbegrenzte Thyreocytenentzügelungen hervorgerufen werden.

Die Entwicklung der Adenomzellen ist dieselbe, wie die der gesunden Schilddrüsenzellen (Parsons (50)). Die Bildung der Adenome erfolgt durch Dedifferenzierung von normalem, ausgewachsenem Schilddrüsenepithel (Roualle (57)). Eine dem M. Basedow identische Genese schreiben Youmans, Kampmeier (63) und Graham (23) dem toxischen Adenom zu, während Gurling, Baron und Smith (24) eine völlig andersgeartete Genese annehmen.

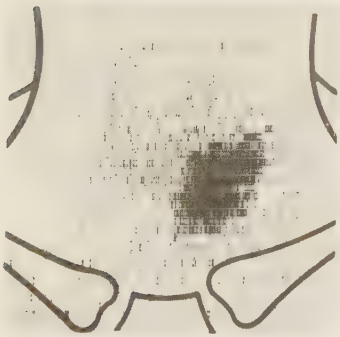
Sowohl im histologischen Bild als auch im Radiojoduntersuchungsbefund kann man verschiedene Entwicklungsstadien des toxischen Adenoms beobachten und ihm so einen charakteristischen "Lebenslauf" Means (46) zuschreiben. Ein erst völlig unauffälliges Adenom mit geringerer Hormonproduktion als die übrige Schilddrüse beginnt zu wachsen und steigert seine Hormonproduktion, wodurch diese zunächst der, der restlichen Schilddrüse wird.

Im weiteren Verlauf gewinnt das Adenom an Größe, steigert seine Thyroxinausschüttung und übernimmt bereits den grössten Teil der Hormonsynthese des übrigen Schilddrüsengewebes (kompensiertes, toxisches Adenom). Im gleichen Maß wie die Autonomie zunimmt, nimmt die TSH-Ausschüttung der Hypophyse ab und damit auch die Hormonproduktion des Schilddrüsenrestes, der allmählich in einen funktionellen Ruhezustand kommt und atrophiert (Sheline, Kenneth, McCormack (58), Bay (2)). Pizianos und Mitarbeiter (52) und Gurling (24) beobachteten nach Hypophysektomie entstandene toxische Adenome, die die Funktion der Schilddrüse aufrechterhielten und sogar eine Hyperthyreose erzeugten, worin die vollständige Autonomie des toxischen Adenoms ihren Beweis findet. Im weiteren Verlauf kann das toxische Adenom nun zwei verschiedene Entwicklungsrichtungen einschlagen, es kann degenerieren oder im hyperthyreoten Zustand verbleiben.

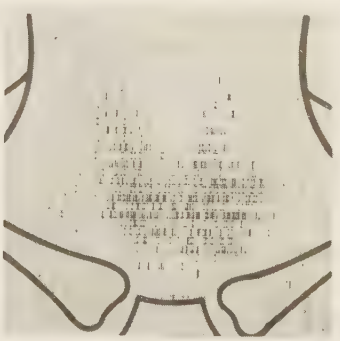
Eine zunehmende Drucksteigerung konnte Bay (2) nachweisen. Er konnte Drucke bis zu 75 mmHg messen. Dadurch soll es zu einer Beeinträchtigung der Blutzufuhr kommen, wodurch das zentrale Gewebe zugrundegeht. Ausbildung von Cysten mit einem Randsaum aktiven Gewebes sind die Folge. Radiologisch sieht man in diesen "heißen" Knoten funktionslose Bezirke (Zukschwerdt, Bay, Horst (65)). Nach der Selbstinjektionstheorie von Eickhoff (11) wird der hormonaktive Inhalt dieser Degenerationszentren auf dem lymphatischen Weg abgegeben und so eine "Pseudohyperthyreose" und Dekompensation erzeugt. Sehr langsam kann sich der Randsaum des stark proliferierenden Epithels zurückbil-

den und man kann dann völlig funktionslose Cysten beobachten; in diesem Stadium tritt mit Sistieren der autonomen Hormonbildung spontane Heilung ein (Bay (2), Eickhoff (11), Goetsch (21)).

vor TSH-Gabe



nach TSH-Gabe



Scintigramm eines "heißen" Knotens K.G.1550/65 H.U.

Das "kompensierte" Adenom zeigt, da das übrige Schilddrüsenparenchym noch in geringem Maß von der TSH-Ausschüttung des Hypophysenvorderlappens zur Hormonproduktion angeregt wird, ein unauffälliges, nur durch geringe Verdichtungen gekennzeichnetes Scintigramm. Durch Anwendung des "Suppressions-Testes" wird die Hormonproduktion der übrigen Schilddrüse gebremst, während das toxische Adenom seine hypophysenunabhängige Hormonsekretion fortsetzt und sich im Scintigramm in der funktionell stillgestellten Schilddrüse unverändert darstellt.

EIGENES KRANKENGUT

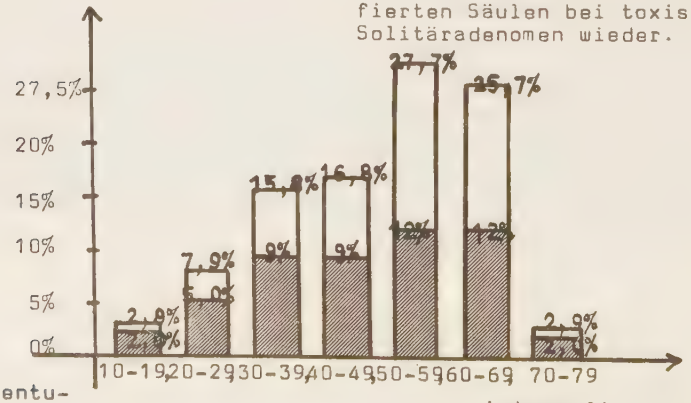
ALTERSVERTEILUNG

Die folgenden Untersuchungen beziehen sich auf eine lückenlose Folge aller im Zeitraum von 4 1/2 Jahren (Januer 1962 bis Juni 1966) der Operation zugeführten einschlägigen Fälle.

Das toxische Adenom kann in jedem Alter vorkommen. Unter 100 Patienten war der jüngste Patient 13, der älteste 73 Jahre alt. Bevorzugt war das höhere Lebensalter zwischen 45 und 70 Jahren. Bei dem hier vorliegenden Krankengut ergab sich ein Durchschnittsalter von 49 Jahren, für das multi-noduläre Adenom, und 47,5 Jahre für das solitäre toxische Adenom. Tabelle 1 gibt die Altersverteilung der wegen eines toxischen Adenoms operierten Patienten wieder. Im Vergleich dazu ist in Tabelle 2 die Altersverteilung aller strumektierten Patienten wiedergegeben. Aus dem Vergleich beider Tabellen geht hervor, daß sich die Altersverteilung beim toxischen Adenom nicht wesentlich von der Altersverteilung der wegen einer Struma operierten Patienten unterscheidet.

Tabelle 1:

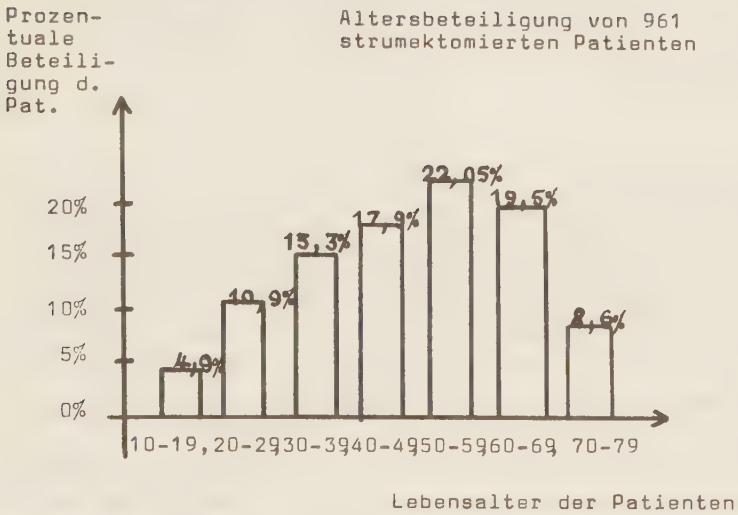
Die weißen Säulen geben die Altersverteilung bei allen toxischen Adenomen, die schraffierten Säulen bei toxischen Solitäradenomen wieder.



prozentuale Beteiligung d. Pat.

Lebensalter d. Pat.

Tabelle 2:



Dagegen gibt Bay (2) in einem Nichtendemiegebiet wie Hamburg ein Durchschnittsalter bei den toxischen Adenomen von 34,9 Jahren an, während die meisten Altersangaben anderer Autoren zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr liegen. So geben Cope, Rawson, Mac Arthur (9) ein Durchschnittsalter von 56 Jahren und Boothby (4) von 43,8 Jahren an. Klein (43) wieder fand ein Durchschnittsalter von 41, Youmans und Kampmeier (63) von 49 Jahren. Hamperl (25) und Painter (49) sprechen sogar von einer Bevorzugung des höheren Lebensalters.

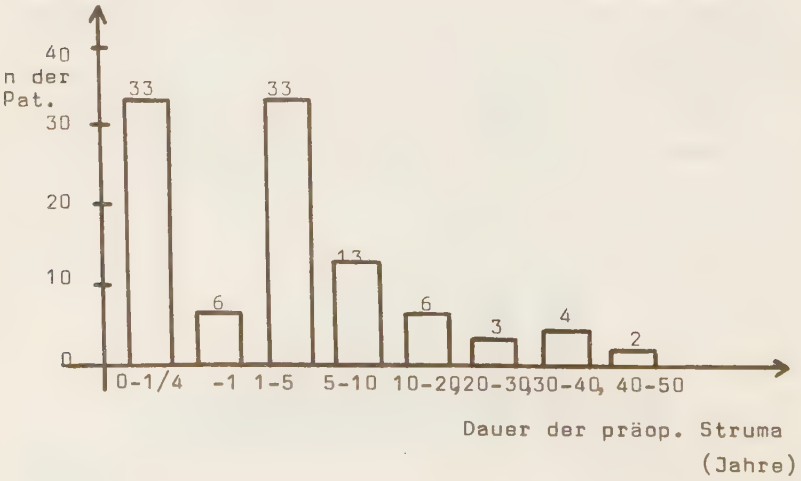
Geschlechtsverteilung

Unter den 100 Patienten mit toxischen Adenomen befanden sich 88 Frauen und 13 Männer (6,8 : 1). Eine Verteilung, die auch im übrigen Strumamaterial der Klinik zu beobachten ist.

Vorgeschichte

Von den 100 toxischen Adenomen hatten 34 Patienten keine Zunahme des Halsumfanges bemerkt, 67 Patienten (67,0 %) gaben das Bestehen einer Struma im Durchschnitt von 9,5 Jahren an. Nur 9 dieser 67 Patienten (13,5 %) bemerkten in den letzten Jahren vor der Operation "einen" oder mehrere Knoten am Hals". Alle übrigen Patienten stellten wohl eine diffuse Vergrößerung der Schilddrüse fest. Stärkere subjektive Beschwerden und starke Zunahme einer schon seit längerer Zeit vorhandenen Struma traten bei mehr als der Hälfte der Patienten aber erst in den letzten 12 Monaten vor der Operation auf. Tabelle 3 gibt den Zeitraum vom Beginn der Erkrankung bis zur Operation an.

Tabelle 3:



Bay (2) ermittelte eine Dauer der präoperativen Struma im Durchschnitt von 5,4 Jahren, Boothby (4) im Mittel von 16,9 Jahren, Plummer (55) von 17,5 Jahren, während im eigenen Krankengut der Mittelwert bei 9,5 Jahren lag.

Subjektive Beschwerden

Patienten mit toxischen Adenomen werden vor allem durch starke kardiovasculäre Beschwerden, wie Herzklopfen, Herzjagen und Tachycardien zum Aufsuchen des Arztes veranlasst. Im Vordergrund der häufigst angegebenen anamnestisch erhobenen Beschwerden stehen Herzbeschwerden, Gewichtsabnahme und Nervosität.

Tabelle 4 gibt die angegebenen Beschwerden wieder.

Tabelle 4: Häufigkeitsverteilung der angegebenen Beschwerden.

Art der Beschwerden	Anzahl einzelner Beschwerden	Prozentuale Verteilung
Gewichtsabnahme	54	23
Herzklopfen, Herzjagen	50	22
Schwitzen	40	17
Atemnot	37	16
Schlaflosigkeit	20	9
feuchte Haut	20	9
Atembehinderung	8	4

Boothby (4) hebt die überwiegende Bedeutung nervöser und kardiovasculärer Symptome, oft mit kardialer Dekompensation, hervor, auch zählt er zu den hervorstechendsten, subjektiven Beschwerden eine starke Gewichtsabnahme. Unter den weniger schwerwiegenden Symptomen beschreibt er Arbeits- und Ruhedyspnoe, Nervosität, Schwitzen, warme und feuchte Haut und besonders guten Appetit. Zukschwerdt, Bay, Horst (65) beobachteten Nervosität in 62,5 %, Herzsensationen und Tachycardien in 52 %, Schwitzen in 35 % und Schlaflosigkeit in 25 % der Fälle und geben damit eine ähnliche Häufigkeitsverteilung wie die in Tabelle 4 gefundene an.

Die Dauer der Symptome vor der Operation werden von Youmans und Kampmeier (63) mit durchschnittlich 2,8 Jahren angegeben.

Bei 5 Patienten (5 %) waren anamnestisch keinerlei Beschwerden zu erheben. Sie hatten sich nur aus kosmetischen Gründen einer Schilddrüsenuntersuchung unterzogen, wobei ein toxisches Adenom nachgewiesen werden konnte. Bay (2) fand 11 von 53 Patienten (20,7 %), die völlig beschwerdefrei waren.

Vorwiegend familiäre Belastung konnte bei dem angeführten Krankengut nicht beobachtet werden, da nur bei 5 Patienten (5 %) ein Elternteil an einer Schilddrüsenerkrankung litt. Demgegenüber sahen Zukschwerdt, Bay, Horst (65) in 50 % der Fälle eine familiäre Belastung.

Die Entwicklung typischer Symptome mit vorherrschender kardiovasculärer Symptomatik gibt folgende Krankengeschichte wieder:

Rudolfine S., 52 Jahre, 1966, Zi. 80

F.A.: ohne Hinweis auf Schilddrüsenerkrankungen
E.A.: Nach den üblichen Kinderkrankheiten häufig Anginen, zweimal Nierenbeckenentzündung, 1943 Gravidität, verbunden mit Gesichtsödemen und Präeklampsie. 1960 Appendektomie. Im selben Jahr Auftreten von Herzbeschwerden, Dyspnoe, Stenocardien und gelegentliches Herzstechen. Seit Partus 1962 starke Zunahme des Halsumfanges. 1965 Menopause.
J.A.: Während der letzten 6 Jahre zunehmend starke Herzbeschwerden mit Dyspnoe. Dauerndes Schwitzen, wenig Appetit, gelegentlich Diarrhoen und Gewichtsverlust von 4 kg. Nach langjähriger ärztlicher Behandlung, die keine Besserung ihres Zustandes herbeiführen konnte, wurde endlich an eine Schilddrüsenerkrankung gedacht und Patientin in die Schilddrüsenambulanz eingewiesen. Hier konnte ein toxisches Adenom diagnostiziert werden.

Befunde: Puls 100/min., RR: 155/70, G.-U.: +24,5%, Erythrocyten: 3,5 Mill. Radiologischer Lokalisations- und Funktionstest: toxisches Adenom. Therapie: Enucleation des Adenoms. Komplikationsloser postoperativer Verlauf. Völlige Beschwerdefreiheit.

Die Frage, ob eine Beziehung des toxischen Adenoms zu endogenen oder exogenen Faktoren, wie Pubertät, Gravidität, Klimakterium oder infektiösen Erkrankungen besteht, soll durch Tabelle 5 beantwortet werden.

Tabelle 5: Mögliche ätiologische Faktoren für das Auftreten eines toxischen Adenoms

Ätiologie	Anzahl
Menarche:	1
Partus:	4
Menstruationsbeschwerden:	3
Klimakterium:	21
Infektiöse Erkrankungen:	6
Ohne nachweisbare ätiologische Faktoren	53
Summe	89

24 % der Patientinnen waren im klimakterischen Alter zwischen 45 und 55 Jahren, viermal war ein Partus und sechsmal infektiöse Erkrankungen als mögliche auslösende Faktoren zu finden, so dass man Zukschwerdt, Bay, Horst (65) beipflichten kann, wenn sie als häufige Ursache innersekretorische Veränderungen, wie Klimakterium und Partus angeben.

Pathologisch anatomische Befunde

Wurde auch an Hand vieler histologischer Untersuchungen des toxischen Adenoms versucht, charakteristische Merkmale herauszustellen, so konnte doch kein spezifisches Substrat gefunden werden. (Breitner (5), Fassbender (12), Wegelin (61)).

Das toxische Adenom stellt eine lokalisiert umschriebene, benigne Hyperplasie und Hypertrophie des Schilddrüsengewebes dar. Seine Größe ist unterschiedlich, es kann bis zur Größe einer Faust variieren, auch ist die Zahl der in einer Schilddrüse vorkommenden Adenome variabel. Wie die multinoduläre Struma im Endemiegebiet eine größere Häufigkeit als im kropffreien Gebiet zeigt (Bürkle-de la Camp (8), Steiner, Riccabona (60), Wegelin (61)), findet man im Endemiegebiet häufiger toxische Adenome in nodulären als in parenchymatösen Strumen (Fuchsig, Keminger (18)).

Im eigenen Material war eine Übereinstimmung zwischen Thyreogramm und Operationsbefund bezüglich der Anzahl der Adenome nur in 51 %, während in 49 % der Fälle mehrere Adenome vorlagen. Über die Funktion und Art der verschiedenen Kombinationen gibt Tabelle 6 Auskunft.

Tabelle 6:

		Anzahl
51 Solitäradenome	Solitäre toxische Adenome	51
49 multiple Adenome	Ein toxisches Adenom in einer Struma multinodosa	21
	Mehrere toxische Adenome	20
	Ein toxisches Adenom mit einem kalten Adenom	7
	Ein toxisches Adenom in einer Rezidivstruma	1
	Summe	100

Histologisch werden oft Adenome des makro- und mikrofollikulären Typs mit proliferierender Epithelwucherung und reichlichem, dünnflüssigem Kolloid gefunden, d. h. mit Merkmalen, die auch der echten diffusen Basedowstruma zukommen (Breitner (6), Büchner (7), Bürkle-de la Camp (8), Fuchsig, Keminger (18), Meissner, McManus (47), Plummer (53), (54), Wegelin (61)). Auch wurden regressive Veränderungen und cystische Umwandlungen bis zu funktionslosen Cysten gefunden (Bansi (1), Eickhoff (11)).

Der histologische Aufbau der toxischen Adenome des eigenen Materials ist aus Tabelle 7 ersichtlich.

Tabelle 7: Histologie der "toxischen Adenome"

Klassifikation	Anzahl
Mikro- bis makrofollikuläre Adenome	71
Papilläre Adenome	12
Trabekuläre Adenome	8
Tubuläre Adenome	5
Maligne Adenome	3
Metastasierendes Adenom	1
Gesamt	100

Wie Tabelle 7 demonstriert, kommt dem Begriff "toxisches Adenom" keine morphologische Einheit zu. Dies überrascht

keineswegs, wissen wir doch von den Hyperthyreosen, daß Morphologie und Funktion keineswegs parallel gehen müssen.

Unter den 51 Solitäradenomen befand sich ein mit großer Wahrscheinlichkeit der Gruppe der metastasierenden Adenome zugehöriges "heißes" Adenom. Dieser Fall ist bereits von Fuchsig und Keminger (18) veröffentlicht worden. Es dürfte sich, soweit uns die Literatur bekannt ist, um die erste diesbezügliche Mitteilung handeln.

Bei einem anderen Fall wurde ein aktives Adenom in einer Rezidivstruma gefunden.

K.G. 1075/65 Karoline K., 58 Jahre:

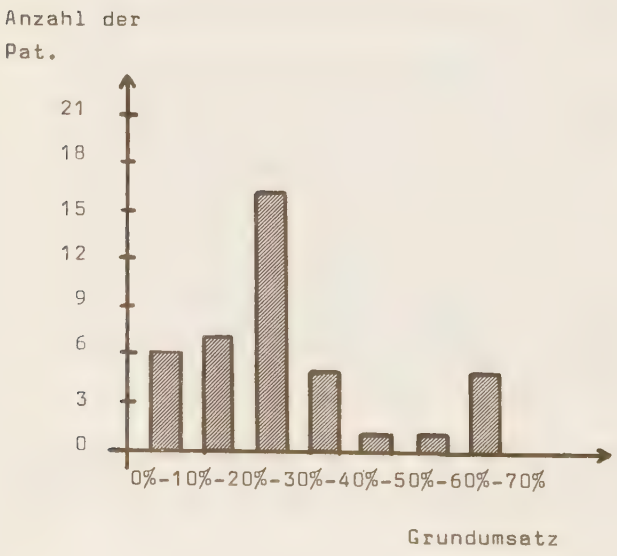
F.A.: Eine Schwester angeblich "am Kropf gestorben", Großmutter und 2 Schwestern haben eine Struma.
E.A.: Als Kind: Masern und Schafblattern, 1950 rechtsseitige Mittelohrenentzündung.
J.A.: Seit Kindheit "Blähhals", der im Laufe der Jahre stärker wurde. 1946 Kropfoperation wegen Trachealeinengung. 1949 bemerkte Patientin wieder eine Zunahme des Halsumfanges. In letzter Zeit Atemnot und Herzklopfen bei Anstrengung.
Status chirurgicus: 3 gut schluckverschiebliche, derbe Knoten in der Schilddrüse.
Isotopenuntersuchung: Toxisches Adenom links.
Therapie: Beidseitige subtotale Resektion. Komplikationsloser postoperativer Verlauf. Völlige Beschwerdefreiheit.

Grundumsatz

Wegen der zu großen Fehlerbreite wird heute der Grundumsatz immer mehr durch Bestimmung des PBJ, BEJ

und der Radiojodstoffwechseluntersuchungen ersetzt. Aus diesem Grunde wurden Grundumsatzbestimmungen nur bei 40 Patienten durchgeführt. Bei 26 Patienten war der Grundumsatz über + 20 %. Bei 5 Patienten wurden Werte von + 59 % bis + 68,5 % gefunden, während er im Mittel 39,5 % betrug. In einem Fall lag bei sonst ausgeprägten klinischen Beschwerden mit starken Tachycardien, Nervosität, Herzbeschwerden und großem Gewichtsverlust (10 kg in einem halben Jahr) der Grundumsatz sogar bei - 6 %. Immerhin war bei 65 % eine deutliche Erhöhung des Grundumsatzes festzustellen, was mit Beobachtungen von Fellinger (13) übereinstimmt. Nach Klein (44) gehen sogar 75 % - 90 % mit einer Grundumsatzsteigerung einher.

Tabelle 8:



Kreislauf

In 50 % aller Fälle stand die Tachycardie im Vordergrund. Bei 38 Patienten lag die Pulsfrequenz zwischen 64 und 90 Schlägen/min, im Mittel wurde eine Frequenz von 90 Schlägen/min. gefunden. Bay (2) fand ähnlich erhöhte Herzfrequenzen mit einem Mittelwert von 84 Schlägen/min.

Der Blutdruck betrug im Mittel bei Frauen 141/75 mmHg, bei Männer 135/71 mmHg. Eine starke Erhöhung war nur in 3 Fällen (220/100), - bei 3 seit längerer Zeit hypertonen Patienten - festzustellen. Während der systolische Blutdruck im Mittel nur wenig erhöht war, war der diastolische Druck stark erniedrigt, woraus eine Erhöhung der Blutdruckamplitude , wie bei den Hyperthyreosen, resultiert. Da die jeweiligen Blutdruckwerte mit den dem Alter entsprechenden Durchschnittswerten nach Wezler und Böger (62) verglichen wurden, kann eine arteriosklerotische Hypertonie ausgeschlossen werden.

Tabelle 9:

Blutdruckwerte in 100 Fällen mit toxischem Adenom

Geschlecht u. Durchschnittsalter	Zahl d.Pat.	Amplitude		Durchschnittl. gemessener RR (mmHg)	RR d. Norm n. (68)
		erweitert	verringert		
♀ 48 J.	87	27	9	141/75	145/82
♂ 49 J.	13	5	0	135/71	132/82

Bay (2) berichtet von einem mittleren Blutdruck von 130/90 mm Hg, bei den dekompensierten toxischen Adenomen, wobei er

keinen Fall mit erniedrigtem Blutdruck feststellen konnte. Boothby (4) wieder beobachtete eine geringe Hypertonie mit erhöhtem diastolischem Wert und schliesst daraus auf eine periphere Gefäßkontraktion. Er fand bei seinen Untersuchungen der Kreislaufzeit bei 28 Patienten eine erhebliche Beschleunigung. Der Mittelwert betrug beim toxischen Adenom 9,4 sec. gegenüber 19 sec. beim Kreislaufgesunden (Arm-Zunge, Kehlkopf-Mund). Auch Hegglin, Rutishammer und Hegglin (26) fanden bei Hyperthyreosen ein erhöhtes Minutenvolumen.

Bei 88 Patienten (38 %) wurde ein EKG geschrieben. Davon hatten 30 Patienten ein pathologisches EKG. Unter diesen pathologischen EKG-Befunden fanden sich bei 24 Patienten Myocardschädigungen, wobei es sich meist um ältere, seit längerer Zeit herzkranke Patienten, handelte. Bay (2) fand nur bei 7 von 53 Patienten geringfügige EKG-Veränderungen. Parsons (50) beobachtete eine irreversible Myocardschädigung bei stark hyperthyreoten Adenomen häufiger als beim Morbus Basedow.

Jores (38) charakterisiert das toxische Adenom durch besonders schwere Kreislauferscheinungen. Horst, Schneider, Thiemann (35) sprechen von vorwiegend kardialer Symptomatik. Horst (32) konnte bei 24 von 58 Patienten bei sonstiger Beschwerdefreiheit nur kardiale Beschwerden beobachten. Auch Dennig (10) beschreibt als häufiges Symptom anfallsweise Tachycardien, Fellinger (13) wieder kardiovasculäre Symptome.

Hämatologische Befunde

Bei der Beurteilung des Blutbildes (Tabelle10) fiel vor allem eine Erniedrigung des Hämoglobingehaltes auf. Bei 87 Frauen war der Mittelwert 12,76 g% und bei 13 Männern 14,24 g%. Ähnliche Werte fand Bay (2). Die Erythrocytenzahl bei Frauen war im Mittel 4,17 Mill/mm^3 und bei Männern 4,6 Mill/mm^3, während sich die Leukocytenzahl im Bereich der Norm hielt. Worauf die leichte Anämie beim toxischen Adenom zurückzuführen ist und welcher diagnostische Wert ihr zufällt, ist noch ungewiss.

Nach Heilmeyer (27) ist bei Hyperthyreosen das Blutbild uncharakteristisch, auch Jackson (36) fand keine Auffälligkeiten. Grab (22) gibt eine verkürzte Lebensdauer der Erythrocyten bei Hyperthyreose, doch keine Anämie an, die er nur bei Schilddrüsenunterfunktionen beobachten konnte.

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit war im Bereich der Norm.

Die Untersuchung des Serumcholesterins zeigte sich, wie zu erwarten war, als diagnostisch wertlos. Auch Heilmeyer (27) und Klein (43) kamen zu ähnlichen Resultaten.

Bei Hyperthyreosen fand Oberdisse (22) meist eine Erniedrigung der Werte, doch misst auch er den Serumcholesterinbestimmungen wegen zu großer Schwankungen nur geringen diagnostischen Wert bei.

Tabelle 10: Angabe der errechneten Mittelwerte

Geschlecht	Ery. (Mill/ mm^3)	Hb (g/%)	Leuko (n/mm^3)	BSG (mm)	Chol. (mg%)
♀	4,17	12,76	6038	13/28	205
♂	4,6	14,24	5967	7/17	190

Die Serumeiweißwerte wurden bei den vorliegenden Fällen nicht bestimmt.

Bay (2) bestimmte bei 6 Patienten mit toxischen Adenomen das Blutvolumen und fand dabei Normalwerte.

Blutgruppenverteilung

Bay (2) stellt eine Blutgruppenkorrelation beim toxischen Adenom fest. Dieser Zusammenhang, mit besonderer Häufigkeit der Blutgruppe O, auf Kosten von Blutgruppe A, konnte bei dem hier untersuchten Krankengut von 100 Fällen nicht gefunden werden. Während bei Bay (2) auf die Blutgruppe O eine Häufigkeit von 64,1 %, auf die Blutgruppe A nur 26,4 %, entfiel, ist in unserem Material die Blutgruppe O mit 36,4 %, die Blutgruppe A mit 43,4 % vertreten. Tabelle 11 gibt die prozentuale Blutgruppenverteilung wieder. Die statistische Schwankung der einzelnen Werte ist prozentual angegeben und da die Zahl von 100 Untersuchungen relativ gering ist, wurde der mittlere Fehler nach der Formel: $\pm = \frac{p\,(1-p)}{n}$ (p = Prozent, n = Anzahl der Untersuchungen) errechnet.

Tabelle 11: Phaenotypenfrequenz der klassischen Blutgruppen bei toxischen Adenomen und 10.000 Kontrollpersonen

Blut-gruppe	Tox.Ade-nome Anzahl	%uale Be-teiligung	Kontroll-personen Anzahl	%uale Be-teiligung
A	43	43,0 (±5,00)	4422	44,22 (±0,50)
B	14	14,0 (±3,50)	1343	13,43 (±0,34)
0	36	36,0 (±4,80)	3631	36,31 (±0,48)
AB	7	7,0 (±0,65)	604	6,04 (±0,24)
Insges.	100		10000	

Die prozentuale Beteiligung der Blutgruppen stimmt mit der statistisch erhobenen Verteilung der Blutgruppen bei 10.000 unausgesuchten Personen der Wiener Bevölkerung überein (Speiser, Mohl (59)). Es kann somit keinerlei Beziehung des toxischen Adenoms zu einer bestimmten Blutgruppe gefunden werden.

Therapie

Eine medikamentöse Therapie ist beim toxischen Adenom erfolglos, da sowohl Jod (Breitner (6)), als auch anti-thyreoidale Substanzen nach Mitteilungen von Fellinger, Höfer, Eggert, Vetter (14), Klein (43), (41), Meadows (45),

Sheline, Kenneth, McCormack (58) wirkungslos sind.

Demnach bleiben als Therapie für das toxische Adenom nur zwei Möglichkeiten offen:

1. Die Operation
2. Die Radiojod-Therapie.

Ad. 1. Der Vorteil der Operation liegt in der sofortigen Beseitigung des Krankheitsherdes und der Beschwerden. Das Operationsverfahren der Wahl ist beim solitären toxischen Adenom die Enucleation des Knotens unter Schonung des übrigen gesunden Schilddrüsenparenchyms. Auch die Ligatur einer oder aller vier Schilddrüsenarterien erübrigt sich (Fuchsig und Höfer (17), Keminger (40), Zukschwerdt, Horst (64)). Liegen jedoch mehrere Adenome in diesem Schilddrüsenlappen vor, so ist eine subtotale Resektion angezeigt (Keminger (40)). Der andere Schilddrüsenlappen ist nur dann zu resezieren, wenn auch hier mehrere Adenome vorliegen. Ein bis zwei Adenome, sofern diese nicht zu gross sind und den ganzen Lappen einnehmen, wird man jedoch, unter Schonung des gesunden Schilddrüsenparenchyms, auch einer "gezielten" Operation zuführen.

Die von uns angewandten Operationsmethoden zeigt Tabelle 12.

Tabelle 12:

Gruppe	Operationsmethode	Anzahl
A	Adenom-Enucleation: einseitig	50
	Adenom-Enucleation: beidseitig	1
	Adenom-Enucleation: gesamt	51
B	Subtotale Lappenresektion: einseitig	2
	Subtotale Lappenresektion: beidseitig	44
	Subtotale Lappenresektion: gesamt	46
C	Kombinierte Eingriffe von A B	3 3
	Summe der Operationen	100

Die kombinierten Eingriffe setzten sich aus 3 Enucleationen mit subtotalen Resektionen der anderen Seite zusammen.

Ad. 2. Die Risiken der Radiojod-Therapie sind durch zu kurze Erfahrung statistisch noch nicht genügend gesichert; jedoch deuten die Beobachtungen von Zukschwerdt (66) an 6 Patienten, die nach einer Latenzperiode von 10 bis 14 Jahren nachoperiert werden mußten, darauf hin, daß als Spätfolge der J^{131}-Therapie kalte Solitäradenome entstehen können, die erfahrungsge-

mäss häufiger maligen degenerieren. Hingegen ist die Strahlenbelastung für den Gesamtorganismus sowie das genetische Risiko unbedeutend, da sie der Dosis einer röntgendiagnostischen Untersuchung, z. B. des Abdomens entspricht (Horst, Jores, Schneider (33)). Auch das Leukämierisiko ist zu vernachlässigen (Horst (32), Horst, Jores, Schneider (33)). Eine unbedingte Kontraindikation zur Radiojod-Therapie besteht jedoch in der Lactationsperiode und während der Schwangerschaft, da das Follikelepithel J^{131} anreichert und ab dem 3. Schwangerschaftsmonat die fetale Schilddrüse Radiojod speichert (Horst (32), E. Klein (41)). Auch wird der Radiojodtherapie eine Altersgrenze gesetzt; sie soll bei jüngeren Patienten nach Bansi (1) unter dem 30. Lebensjahr, nach Klein (41) unter dem 35. - 40. Lebensjahr nicht angewandt werden. Im Gegensatz dazu machen Bay (2) und Horst (32) die Indikation zur Radiojodtherapie weniger vom Alter als von der erforderlichen Ganzkörperdosis abhängig.

Wenn auch der Vorteil der Radiojod-Therapie in der für den Patienten angenehmeren Behandlung liegt, so tritt eine Beschwerdefreiheit doch erst nach 3 - 4 Wochen ein. Fellinger, Höfer, Eggert, Vetter (14) beobachteten nach Radiojodresektion bei 6,2 % der Fälle eine Unterfunktion, bei 29 % der Fälle mußte zur vollständigen Remission eine zweite Radiojod-Dosis verabreicht werden. Den endgültigen Erfolg der Radiojod-Therapie geben sie jedoch mit 95 % an.

Komplikationen

Die Komplikationen der operativen Therapie demonstriert Tabelle 13

Tabelle 13

Art des Eingriffes	Zahl der Eingriffe	Komplikationen					
		Mortalität	Recur. par. re.u. li.	Hämatome	Nachblutungen	Tetanien	Thyreotox. Krisen
I. Enucleation:							
a) einseitig	50	-	-	1	-	-	1
b) beidseitig	1	-	-	-	-	-	-
II. Resection:							
a) einseitig	2	-	-	-	-	-	-
b) beidseitig	44	-	3	1	1	-	-
III. Komb.Eingriffe: von I und II	3	-	-	-	-	-	-
Gesamt	100						

Daraus geht wohl eindeutig hervor, dass die Risiken der operativen Verfahren äusserst gering sind und mit der Radiojodtherapie durchwegs konkurrieren können. Darüber hinaus ist aber die Operation der Radiojodtherapie durch die sofortige Beseitigung des Krankheitsherdes überlegen, wobei der Radiojodtherapie ein, wenn auch in seiner Be-

deutung noch nicht abschätzbarer, karzinogener Effekt anzulasten ist.
In der Regel wurden die Patienten 4 Tage vor der Operation stationär aufgenommen und verliessen ungefähr am 7. postoperativen Tag die Klinik. Die weitere Kontrolle wurde durch die Schilddrüsenambulanz durchgeführt. Die längsten Kontrollzeiten sind 9 Jahre, die kürzesten über ein Jahr.
Alle Patienten sind beschwerdefrei und von der Hyperthyreose geheilt. Rezidivhyperthyreosen konnten nicht beobachtet werden. Unter den 44 beidseitig resezierten waren 3 mit geringen Zeichen - Lidödeme, Gewichtszunahme, Müdigkeit - einer gewissen Unterfunktion, die aber durch Gaben von Thyreoidea siccata leicht ausgeglichen werden konnten.

Operationsvorbereitung:

Hinsichtlich einer schilddrüsenspezifischen Operationsvorbereitung, wie sie bei der Basedowstruma üblich ist, gehen die Meinungen auseinander.

Graham (23) fand, dass Hyperthyreosen mit diffuser Struma und solche mit toxischem Adenom auf Jod gleichsinnig ansprechen. Dieselbe Meinung vertreten Youmans und Kampmeier (63) sowie Means (46). Auch Jackson (37) sah bei 279 toxischen Adenomen in 62 % der Fälle auf Jodmedikation eine Besserung. Klein (41) empfahl Jod zur operativen Vorbereitung des toxischen Adenoms jedoch ohne entithyreoidale Substanzen, da letztere meist wirkungslos sind. Fellinger (13) wieder ist der Ansicht, dass das toxische Adenom gegenüber

Jod das gleiche Verhalten zeigt wie der M. Basedow.

Demgegenüber stehen Berichte, die gegen eine Operationsvorbereitung mit Jod sind. So sah Goetsch (21) in 45% seiner Fälle eine deutliche Verschlechterung auf Jod. Zukschwerdt ,Horst ,Bay (65) schliesslich halten eine Jodvorbereitung im Sinne einer Plummerung, wegen der nicht so stark ausgeprägten Hyperthyreosen und dem Ausbleiben von postoperativen thyreotoxischen Krisen für nicht erforderlich. Fuchsig und Keminger(18) haben ebenfalls zunächst eine Operationsvorbereitung nach Plummer oder mit antithyreoidalen Pharmaka abgelehnt. Seit aber in 11 Fällen postoperativ thyreotoxische Exazerbationen und in einem Fall sogar eine thyreotoxische Krise mit Herzstillstand, der nach einer externen Herzmassage behoben und geheilt werden konnte, aufgetreten ist, werden alle jene Fälle von toxischen Adenomen, die eine schwere hyperthyreote Symptomatik bieten, einer Operationsvorbereitung mit Jod oder einem antithyreoidalen Medikament zugeführt.

Seither konnten keine thyreotoxischen Reaktionen postoperativ beobachtet werden. Irgend ein Nachteil oder eine Verschlechterung der Hyperthyreose durch die Operationsvorbereitung wurde nicht gesehen. Diese Erfahrungen sprechen wohl für eine Operationsvorbereitung auch beim toxischen Adenom.

Tabelle 12 gibt einen Überblick über die thyreostatische Operationsvorbereitung bei den 100 toxischen Adenomen.

Tabelle 14:

Operationsvorbereitung	Anzahl
I. Anorganisches Jod (Plummerung)	28
II. Antithyreoidale Pharmaka (Favistan®, Propylthiouracil)	-
III. Antithyreoidale Pharmaka und Plummerung	2
IV. K e i n e	70
Gesamt	100

ZUSAMMENFASSUNG

Bericht über 100 operierte toxische Adenome. Die Diagnose wird mit Hilfe der morphologischen Isotopenuntersuchung vor und nach Belastung mit Thyreotropin oder Trijodthyronin gestellt. Das Radiojodfunktionsstudium ermöglicht die Feststellung des Schweregrades der Hyperthyreose, erlaubt aber keine Unterscheidung zwischen den einzelnen Hyperthyreoseformen.
Im Vordergrund der Symptomatik standen cardiale Beschwerden, neben Gewichtsabnahme und Nervosität. Bei therapieresistenten Tachycardien oder Flimmerarhythmien soll nach einem toxischen Adenom gefahndet werden.
Im Vergleich zur Hyperthyreose mit diffuser Struma hat das toxische Adenom eine wesentlich längere Anamnese (im Mittel 9,5 Jahre). Der Anteil der toxischen Adenome an den im selben Zeitraum operierten Hyperthyreosen liegt über 8 %.

Exophthalmus konnte in keinem einzigen Fall beobachtet werden. Hereditäre Faktoren liessen sich nicht herausarbeiten. Auch konnte im Gegensatz zu Bay (2) keine Assoziation zur Blutgruppe O auf Kosten von Blutgruppe A beim toxischen Adenom festgestellt werden. Die Histologie des toxischen Adenoms ist keineswegs einheitlich. Im Gegensatz zu Berichten von Bay (2), Cope, Rawson und McArthur (9), die nie ein malignes toxisches Adenom beobachten konnten, waren in diesem Material drei maligne Adenome mit Kapsel- und Venoleneinbrüchen, wozu noch ein Adenom vom Typ eines metastasierenden Adenoms.(Wegelin (61)) kommt. Regressive

Veränderungen und Cystenbildungen waren häufig, vor allem fast regelmässig bei grossen Adenomen. Als Therapie wird die Enucleation des Adenoms empfohlen. Bei multinodösen Strumen ist jedoch der eine oder beide Schilddrüsenlappen zu resezieren. Toxische Adenome mit ausgeprägter hyperthyreoter Symptomatik sollten mit Jod oder antithyreoidalen Pharmaka zur Operation vorbereitet werden, da dadurch die Gefahr einer postoperativen thyreotoxischen Krise, die auch beim toxischen Adenom besteht, eingedämmt wird.

Nachuntersuchungen, die zum Teil neun Jahre zurückliegen, bestätigten die Rezidiv- und Beschwerdefreiheit.

LITERATURVERZEICHNIS

(1) Bansi, H.W.: Krankheiten der Schilddrüse, In Handbuch der inneren Medizin, Bd. 7/1, S. 650, S. 758 Springer 1955

(2) Bay, V.: Das toxische Adenom der Schilddrüse. Ergebnisse der Chirurgie und Orthopädie, 47 (1965)

(3) Bay, V.: Vergleich präoperativer Scintigraphie mit dem Operationsbefund. Langenbecks Arch. klin. Chir. 301, 513 (1962)

(4) Boothby, W.A.: Adenoma of the thyroid with hyperthyroidism (Thyreotoxic adenoma). Endocrinology 5, 1, (1921)

(5) Breitner, B.: Toxic adenoma? Dtsch. Z. Chir. 201, 95 (1927)

(6) Breitner, B.: Häufung des toxic adenoma? Langenbecks Arch. klin. Chir. 160, 221 (1930)

(7) Büchner, F.: Allgemeine Pathologie, 3. Aufl. 1959, S. 411

(8) Bürkle-de la Camp, H.: Einteilung der strumösen Erkrankungen der Schilddrüse von pathologisch-anatomischen Gesichtspunkten aus unter Berücksichtigung ihrer klinischen Erscheinungen. Langenbecks Arch. klin. Chir. 130, 207 (1924)

(9) Cope, O., R.W. Rawson, J.W. McArthur: The hyperfunctioning single adenoma of the thyroid. Surg. Gynec. Obstet., 84, 415 (1947)

(10) Dennig, H.: Lehrbuch der inneren Medizin, Bd. 1 S. 475 5. Aufl. 1961

(11) Eickhoff, W.: Struma, Hyperthyreose und Pseudohyperthyreose. Endokrinologie 42, 308 (1962)

(12) Fassbender, H.G.: In Kaufmann: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie 1956 S. 1466

(13) Fellinger, K.: Lehrbuch der inneren Medizin, Bd. 2, S. 582, S. 588 (1955)

(14) Fellinger, K., R. Höfer, H. Eggert, H. Vetter: Die Behandlung der toxischen, nodulären Struma mit Radiojod. Nucl. Medizin, Stuttgart, 1, 1, 27 (1959)

(15) Fellinger, K., R. Höfer, H. Eggert, H. Vetter: Clinical and laboratory Obervations in Patients with Hyperactive Thyroid nodules. Advances in Thyroid Research, London 1961 Pergamon (International Conference in Goiter 1960)

(16) Fellinger, K., R. Höfer, H. Vetter: The disturbance in iodine metabolism produced by thyroid surgery. J. clin. Endocrinology 17, 483 (1957)

(17) Fuchsig, P., R. Höfer: Gezielte Schilddrüsenchirurgie auf Grund der Isotopenuntersuchung. Langenbecks Arch. klin. Chir. 301, 496 (1962)

(18) Fuchsig, P., K. Keminger: Das Schilddrüsenadenom im Endemiegebiet Brun's Beiträge (im Druck)

(19) Gneiting, W.: Zur Klinik des toxischen Adenoms der Schilddrüse. Brun's Beitr. klin. Chir. 170, 112 (1939)

(20) Goetsch, E.: Correct and incorrect use of iodine in the treatment of goiter. Amer. J. Surg. 26, 417 (1934)

(21) Goetsch, E.: Classification of goiters. Med. Rec. 95, 1074 (1919)

(22) Grab, W., K. Oberdisse: Die medikamentöse Behandlung der Schilddrüsenerkrankungen S. 69, S. 174, Georg Thieme 1962

(23) Graham: Zit. nach Breitner, B.: Häufung des toxic adenoma. Langenbecks Arch. klin. Chir. 160, 221 (1930)

(24) Gurling, K.J., D.N. Baron, E.J. R. Smith: Thyroid adenomas and thyrotoxicosis in patients with hypopituitarism following hypophysectomy. J. clin. Endocrinology 19, 717 (1959)

(25) Hamperl, H.: Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie, S. 383, 26. Aufl. 1956

(26) Hegglin, M., W. Rutishammer, R. Hegglin: Klinische Anwendung der Farbstoffkurven zur Bestimmung der Kreislaufgrößen. Schw. med. Wschr. 90, 103 (1960)

(27) Heilmeyer, L.: Lehrbuch der inneren Medizin, L. Weissbecker: Hyperthyreosen, S. 1046, S. 470 2. Aufl. 1961

(28) Holst, J.: Pathologische Anatomie der Organe, außer der Schilddrüse bei der Basedow'schen Krankheit. 2. Internationale Kropfkonferenz, Bern 1933. Verhandlungsberatungen 1935, S. 246, Zit. nach W. Gneiting (19)

(29) Horst, W.: Neue Ergebnisse der Anwendung von J^{131} in Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen. Verh. dtsch. Ges. Verdau.- und Stoffwechselerkr. 17, 52 (1953)

(30) Horst, W.: Neue Ergebnisse der Anwendung von J^{131} in Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen. Strahlentherapie 94, 169 (1954)

(31) Horst, W.: Radiojod in der Diagnostik von Schilddrüsen- und Hypophysenerkrankungen. Ther.Ber. 28, 217 (1956)

(32) Horst, W.: Strahlentherapie der Schilddrüsenerkrankungen mit Radiojod (J^{131}). Internist 1, 373 (1960)

(33) Horst, W., A. Jores, C. Schneider: Strahlenbehandlung euthyreoter Strumen mit Radiojod (J^{131}) Dtsch. med. Wschr. 85, 723 (1960)

(34) Horst, W., J. Petersen, Kl. J. Thiemann, L. Zukschwerdt: Methoden und Ergebnisse der Differentialdiagnostik von Schilddrüsenerkrankungen durch die Scintigraphie und das Radiojod-3-Phasenstudium. Dtsch. med. Wschr. 85, 711 (1960)

(35) Horst, W., C. Schneider, Kl. J. Thiemann: Ergebnisse der Radiopapierchromatographie, Scintigraphie und Radioelimination bei 58 Fällen von toxischem Adenom der Schilddrüse. Verh. dtsch. Ges. Inn. Med. 66, 356 (1960)

(36) Jackson, A.S.: Bloodpicture in six hundred cases of goiter. J. Amer. med. Ass. 97, 1954 (1931)

(37) Jackson, A.S.: The use of radioactive iodine in hyperthyroidism. J. inter. coll. Surg. 13, 583 (1950)

(38) Jores, A.: Die Krankheiten der Schilddrüse. In: Lehrbuch der inneren Medizin, Bd. 2, Springer 1949

(39) Josslin de Jong: Verhandlungsberatungen der 2. internationalen Kropfkonferenz in Bern 1933, S. 18 (1935); Zit. aus: W. Gneiting Brun's Beitr. klin. Chir. 170, 112 (1939)

(40) Keminger, K.: Das toxische Adenom. Klin. Med. 7, (1965)

(41) Klein, E.: Die medikamentöse Behandlung der Hyperthyreosen. Internist 1, 364 (1960)

(42) Klein, E.: Die Diagnostik der verschiedenen Kropfformen. Dtsch. med. Wschr. 83, 2208 (1958)

(43) Klein, E.: Treffsicherheit der Grundumsatzbestimmung und des J^{131} Testes bei Hyperthyreosen. Dtsch. med. Wschr. 85, 754 (1960/ 1)

(44) Klein, E.: Die Indikationsstellungen für die verschiedenen Behandlungsverfahren bei der Hyperthyreose. Dtsch. med. Wschr. 86, 15 (1961)

(45) Meadows, P.M.: Scintillation scanning in the management of the clinically single thyroid nodule J. Amer. med. Ass. 177, 229 (1961)

(46) Means, J.H.: Clues to the aetiology of Graves' disease. Lancet 543, (1949)

(47) Meissner, W.A., R.G. McManus: A comparison of the histologic pattern of benign and malignant thyroid tumors. J. clin. Endocrinology 12, 1474 (1952)

(48) Molnar, G.D., D.S. Childs, L.B. Woolner: Histologic evidence of malignancy in a thyroid gland bearing a "hot nodule". J. clin. Endocrinology 18, 1132 (1958)

(49) Painter, N.S.: The results of surgery in the treatment of toxic goiter, a review of 172 cases. Brit. J. Surgery 48, 291 (1960)

(50) Parsons, W.B.: Adenoma of the thyroid. Ann. Surg. 85, 107 (1927)

(51) Perlmutter, M., S. Slater: Therapeutic implications of the avidity of solitary thyroid nodules for J^{131}. J. clin. Endocrinology and Metabolism 15, 835 (1955)

(52) Pizianos, A.G., R. Benua, B.S. Ray, O.H. Pearson: Persistent thyroid function following hypophysectomy. J. clin. Endocrinology 20, 1051 (1960)

(53) Plummer, H.S.: The function of the thyroid, normal and abnormal. Trans. Ass. Amer. Phycns. 31, 128 (1916)

(54) Plummer, H.S.: Classification of goiters. Med. Rec. 95, 1074 (1919)

(55) Plummer, H.S.: The clinical and pathological relationship of simple and exophthalmic goiter. Amer. J. med. Sci. 146, 790 (1913)

(56) Plummer, H.S.: The clinical and pathological relationship of hyperplastic and non-hyperplastic goiter. J. Amer. med. Ass. 61, 650 (1913)

(57) Roualle, H.L.M.: The solitary thyroid nodule and thyrotoxicosis, Brit. J. Surg. 36, 312 (1949)

(58) Sheline, G.E., K. Kenneth, McCormack: Solitary hyperfunctioning thyroid nodules. J. clin. Endocrinology 20, 1401 (1960)

(59) Speiser, P., H. Mohl: Die Phaenotypen-, Genotypen- und Genfrequenz erblicher Blutkörperchenmerkmale in der Wiener Bevölkerung 1952. (Serologische Auswertung von 240 Blutproben mit den spezifischen Testsera...) Homo 4, 27 (1953)

(60) Steiner, H., G. Riccabona: Grundsätzlich doppelseitige Resektion bei Strumektomien? Brun's Beitr. klin. Chir. 204, 487 (1962)

(61) Wegelin, K.: In: Henke und Lubarsch: Handbuch der speziellen Anatomie und Histologie 1926

(62) Wezler, Böger: nach Heilmeyer: Lehrbuch der inneren Medizin 2. Aufl. S. 470 (1961)

(63) Youmans, J.B., R.H. Kampmeier: Effect of iodine in toxic adenoma. Arch. intern. Med. 41, 66 (1928)

(64) Zukschwerdt, L., W. Horst: Isotope und Schilddrüse Arch. klin. Chir. 301, 436 (1962)

(65) Zukschwerdt, L., V. Bay, W. Horst: Das toxische Adenom der Schilddrüse. Med. Klinik 58, 598 (1963/ 1)

(66) Zukschwerdt, L., V. Bay, W. Gusek: Die Entwicklung atypischer Adenome in der Thyreoidea als Spätfolge der Therapie mit J^{131}. Med. Welt, 15, 745 (1966)

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Fuchsig für die Überlassung des Themas und Herrn Doz. Keminger für die freundliche Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit.

Herrn Prof. Dick bin ich zu großem Dank für die Übernahme der Arbeit an die Universität Tübingen verpflichtet.

Lebenslauf

Geboren am 25. Oktober 1941 in Eger/CSR.

Kindheit in Hamburg und Badenweiler und Besuch der dortigen Grundschule; anschließend Einschulung in das neusprachliche Gymnasium in Müllheim/Baden.

Dann nach Tübingen verzogen und Besuch des Wildermuth-Gymnasiums bis zur Reifeprügung im April 1962.

Seit dem Sommersemester 1962 Studium der Medizin an der Universität Tübingen.

Nach dem Wintersemester 1962/63 Vorphysikum; nach dem Wintersemester 1964/65 Physikum in Tübingen.

Sommersemester 1965 Studium an der Universität Hamburg; Wintersemester 1965/66 und Sommersemester 1966 Studium an der Universität Wien. Seit Herbst 1966 Weiterführung des Studiums an der Universität Tübingen.

Im März 1968 Beginn des medizinischen Staatsexamens, Abschluß am 10. 8. 1968.

Bärbel Köppl